

SÉRIE A, N° 1838

N° D'ORDRE :

2704

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES

PAR

René HAZARD

Professeur à la Faculté de Médecine,
Pharmacien des Hôpitaux.

2^e THÈSE. — Sur les silicotungstates du Tropanol et de quelques-uns de
ses dérivés.

Soutenues le

devant la Commission d'examen.

- 7 JAN 1939

MM. LAPICQUE,

Président.

MAUGUIN,

JAVILLIER,

} *Examineurs.*

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boulevard Saint-Germain, PARIS (VI^e)

1938

SÉRIE A, n° 1838

N° D'ORDRE :

2704

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES

PAR

René HAZARD

Professeur à la Faculté de Médecine,
Pharmacien des Hôpitaux.

**2^e THÈSE. — Sur les silicotungstates du Tropanol et de quelques-uns de
ses dérivés.**

Soutenues le

devant la Commission d'examen.

MM. LAPICQUE, *Président.*
MAUGUIN, }
JAVILLIER, } *Examineurs.*

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boulevard Saint-Germain, PARIS (VI^e)

1938

MM.

Doyen honoraire. . . . M. MOLLIARD.

Doyen C. MAURAIN, Professeur, Physique du Globe.

Professeurs
honoraires.



H. LEBESGUE.
A. FERNBACH.
Émile PICARD.
Léon BRILLOUIN.
GUILLET.
PÉCHARD.
FREUNDLER.
AUGER.

BLAISE.
DANGEARD.
LESPIEAU.
MARCHIS.
VESSIOT.
PORTIER,
MOLLIARD.
LAPICQUE.

G. BERTRAND.
ABRAHAM.
Ch. FABRY.
Léon BERTRAND.
WINTREBERT.
DUBOSQ.
BOHN.
E. RABAUD

PROFESSEURS

M. CAULLERY	T	Zoologie (Évolution des êtres organisés.)	E. ESCLANGON	T	Astronomie.
G. URBAIN	T	Chimie générale.	M ^{me} RAMART-LUCAS	T	Chimie organique.
Émile BOREL	T	Calcul des probabilités et Physique mathématique.	H. BEGHIN	T	Mécanique physique et expérimentale.
Jean PERRIN	T	Chimie physique.	FOCH		Mécanique expérimentale des fluides.
E. CARTAN	T	Géométrie supérieure.	PAUTHENIER		Physique (P. C. B.).
A. COTTON	T	Recherches physiques.	De BROGLIE	T	Théories physiques.
J. DRACH	T	Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	CHRÉTIEN		Optique appliquée.
Charles PÉREZ	T	Zoologie.	P. JOB		Chimie générale.
M. GUICHARD	T	Analyse et Mesures chimiques.	LABROUSTE		Physique du Globe.
Paul MONTEL	T	Théorie des fonctions et Théorie des transformations.	PRENANT	T	Anatomie et Histologie comparées.
L. BLARINGHEM	T	Botanique.	VILLEY		Mécanique physique et expérimentale.
G. JULIA	T	Mécanique analytique et Mécanique céleste.	COMBES	T	Physiologie végétale.
C. MAUGUIN	T	Minéralogie.	GARNIER	T	Mathématiques générales.
A. MICHEL-LÉVY	T	Pétrographie.	PÉRÈS		Mécanique théorique des fluides.
H. BÉNARD	T	Mécanique expérimentale des fluides.	HACKSPILL		Chimie (P. C. B.).
A. DENJOY	T	Application de l'analyse à la Géométrie.	LAUGIER	T	Physiologie générale.
L. LUTAUD	T	Géographie physique et géologie dynamique.	TOUSSAINT		Technique aéronautique.
Eugène BLOCH	T	Physique.	M. CURIE		Physique (P. C. B.).
G. BRUHAT	T	Physique théorique et physique céleste.	G. RIBAUD	T	Hautes températures.
E. DARMOIS	T	Enseignement de Physique.	CHAZY	T	Mécanique rationnelle.
A. DEBIERNE	T	Physique générale et Radioactivité.	GAULT		Chimie (P. C. B.).
A. DUFOUR	T	Physique (P. C. B.).	CROZE		Recherches physiques.
L. DUNOYER		Optique appliquée.	DUPONT	T	Théories chimiques.
A. GUILLIERMOND	T	Botanique.	LANQUINE	T	Géologie structurale et géologie appliquée.
M. JAVILLIER	T	Chimie biologique.	VALIRON		Mathématiques générales.
ROBERT-LÉVY	T	Physiologie comparée.	BARRABÉ		Géologie structurale et géologie appliquée.
F. PICARD		Zoologie (Évolution des êtres organisés).	MILLOT		Biologie animale (P. C. B.).
Henri VILLAT	T	Mécanique des fluides et applications.	F. PERRIN		Théories physiques.
Ch. JACOB	T	Géologie.	VAVON		Chimie organique.
P. PASCAL	T	Chimie minérale.	G. DARMOIS		Calcul des probabilités et Physique-Mathématique.
M. FRÉCHET	T	Calcul différentiel et Calcul intégral.	CHATTON	T	Biologie maritime.
			AUBEL		Chimie biologique.
			Jacques BOURCART		Géographie physique et géologie dynamique.
			M ^{me} JOLIOT-CURIE		Physique générale et Radioactivité.
			PLANTEFOL		Biologie végétale (P. C. B.).
			CABANNES		Enseignement de Physique.
			GRASSÉ		Biologie animale (P. C. B.).
			PRÉVOST		Chimie (P. C. B.).
			BOULIGAND		Mathématiques

Secrétaire A. PACAUD.

Secrétaire honoraire D. TOMBECK.

SUR LES SILICOTUNGSTATES DU TROPANOL ET DE QUELQUES-UNS DE SES DÉRIVÉS

Parmi les silicotungstates d'alcaloïdes, celui du tropanol est remarquable par sa solubilité dans l'eau [1]. Cette solubilité se retrouve-t-elle chez l'isomère du tropanol, le pseudotropanol, et d'une manière plus générale les modifications apportées à la formule de ce composé par l'oxydation, l'estérification, etc., entraînent-elles des modifications dans les propriétés physiques (solubilité, forme, etc.) des silicotungstates correspondants ?

L'expérience montre qu'il en est bien ainsi : on obtient, suivant les corps étudiés, des silicotungstates plus ou moins solubles et qui présentent l'aspect cristallisé ou amorphe.

Trois des premiers, les silicotungstates de pseudotropanol, de tropanone et d'ecgonine, méritent une mention et ont été l'objet d'études particulières en raison des transformations qu'ils subissent, sans modification du milieu, au sein même de la liqueur dans laquelle ils ont pris naissance.

L'acide picrique ajouté au silicotungstate de tropanol amène la précipitation de celui-ci [2]. La réaction est assez générale et s'étend aux silicotungstates solubles des dérivés du tropanol étudiés ici. On a recherché quel était dans l'acide picrique le groupement qui contribuait à diminuer la solubilité des silicotungstates.

Ces trois ordres de recherches seront brièvement exposés ici dans l'ordre dans lequel ils ont été énoncés, c'est-à-dire :

1° Solubilité des silicotungstates de tropanol et de quelques dérivés du tropanol.

2° Transformations subies par les silicotungstates de pseudotropanol, de tropanone et d'ecgonine.

3° Action de l'acide picrique et de quelques dérivés nitrés sur les silicotungstates solubles.

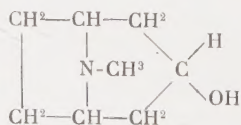
I. — SOLUBILITÉ DES SILICOTUNGSTATES DE TROPANOL ET DE QUELQUES DÉRIVÉS DU TROPANOL

Tous les composés essayés ont été mis tout d'abord en solution dans l'eau, après neutralisation préalable par l'acide chlorhydrique quand il s'agissait de la base. La solution neutre obtenue, renfermant par centimètre cube 0 gr. 01 ou 0 gr. 001 ou moins suivant les produits étudiés, a été diluée par addition d'une solution renfermant 2 p. 100 d'acide chlorhydrique des laboratoires à 35 p. 100 de HCl, en quantité suffisante pour obtenir un volume V. Le titre en HCl est important à préciser en raison des variations de solubilité des silicotungstates suivant les conditions d'acidité du milieu. Le titre de 2 p. 100 a été choisi d'une façon arbitraire, à la suite des premières expériences faites pour comparer atropine et tropanol, et les résultats obtenus ne sont valables que pour cette concentration en HCl.

On a cherché par dilutions successives jusqu'à un volume V la plus faible concentration pour laquelle on obtient encore immédiatement ou presque immédiatement, au plus tard dans les trois minutes, un louche ou un précipité cristallin par addition à la liqueur de 1 centimètre de solution aqueuse d'acide silicotungstique à 10 p. 100 (réactif de G. Bertrand).

C'est là une technique arbitraire : on aurait pu choisir la limite de précipitation au bout d'un temps plus long, car on obtient, même avec des solutions plus étendues que celles qui ont été notées, des précipitations tardives, après quelques heures ou quelques jours. En outre, surtout pour les faibles concentrations, il est souvent difficile d'apprécier un louche léger qui opacifie à peine la liqueur. On n'a donc atteint ici qu'à une précision très relative, et il importe de spécifier que les chiffres indiqués n'ont qu'une valeur approximative.

Les résultats obtenus ont été rassemblés dans le tableau I. On a pris comme base la formule du tropanol :



et séparé les dérivés de la fonction alcool $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$ et les dérivés de la fonction amine $\begin{array}{c} | \\ \text{N}-\text{CH}_3 \\ | \end{array}$.

Parmi les premiers on trouve : l'isomère du tropanol, c'est-à-dire le pseudotropanol qui ne diffère du précédent que par la position de l'OH dans l'espace $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{H} \end{array}$; la tropanone, produit d'oxydation commun aux deux alcools $\begin{array}{c} | \\ \text{C}=\text{O} \\ | \end{array}$, et la semicarbazone de cette cétone ; puis les esters minéraux ou organiques des deux alcools.

Parmi les dérivés de la fonction amine se trouvent le produit de déméthylation ou tropigénine $\begin{array}{c} | \\ \text{N}-\text{H} \\ | \end{array}$, et le produit d'oxydation ou N-oxytropanol, $\begin{array}{c} | \\ \text{O}=\text{N}-\text{CH}_3 \\ | \end{array}$.

a) DÉRIVÉS DE LA FONCTION ALCOOL. — On constate que le passage du tropanol à son isomère augmente légèrement la solubilité du silicotungstate. Cette plus grande solubilité relative se retrouve d'ailleurs dans le silicotungstate de l'ester benzoïque du pseudotropanol et d'une manière générale dans tous les dérivés du pseudotropanol. Il existe une autre différence importante entre les deux isomères : c'est la forme des silicotungstates obtenus. Comme on le verra plus loin, celui de tropanol est cristallisé ; celui de pseudotropanol, d'abord amorphe, subit une transformation rapide en aiguilles cristallines.

Toute modification apportée à la fonction alcool a pour résultat de diminuer la solubilité du silicotungstate. La chose est vraie non seulement pour les produits d'oxydation : tropanone (1 p. 3.600) et semicarbazone de celle-ci (1 p. 6.000), mais encore pour les esters. Les silicotungstates des esters d'acides organiques (benzoyltropanol, 1 p. 65.000) sont moins solubles que ceux des esters minéraux (bromotropane, 1 p. 8.000; chlorotropane, 1 p. 12.000). Le silicotungstate du benzoyltropanol est beaucoup plus insoluble (1 p. 65.000) même que celui de l'atropine qui, sous forme de sulfate, en milieu chlorhydrique à 2 p. 100, a comme limite de précipitation immédiate ou presque immédiate 1 p. 12.000 (1).

(1) Cette limite serait pour la base (déterminée par le calcul) d'environ 1 p. 14.000. Ce chiffre est très inférieur à celui que l'on obtient en milieu aqueux, soit 1 p. 40.000 (M. Javillier [4]). Ceci souligne bien l'influence de l'acidité du milieu sur la solubilité des silicotungstates.

TABLEAU I

	Poids moléculaire du produit	Produits	Limite de précipitation	Forme du précipité obtenu
Dérivés de la fonction alcool.	141	Tropanol (base).....	1 p. 1.200	Cristallisé.
	141	Pseudotropanol (base).....	1 p. 1.100	Amorphe —→ cristallisé.
	139	Tropanone (base).....	1 p. 3.600	Amorphe —→ cristallisé.
	196	Semicarbazone de la tropanone.....	1 p. 6.000	Amorphe.
	240	Bromotropane { chlorhydrate.....	1 p. 8.000	Amorphe.
	204	{ base (calculé).....	1 p. 9.500	
	196	Chlorotropane { chlorhydrate.....	1 p. 12.000	Amorphe.
	139,5	{ base (calculé).....	1 p. 14.750	
	281	Benzoyltropanol { chlorhydrate.....	1 p. 65.000	Amorphe.
	245	{ base (calculé).....	1 p. 74.750	
	281	Benzoylpseudotropanol { chlorhydrate.....	1 p. 46.000	Amorphe.
	245	{ base (calculé).....	1 p. 52.400	
Dérivés de la fonction amine.	127	Tropigénine (base).....	1 p. 600	Cristallisé.
	193	N-oxytropanol { chlorhydrate.....	1 p. 1.300	Cristallisé.
	157	{ base (calculé).....	1 p. 1.600	
		Eggonine (base).....	1 p. 400	Amorphe —→ cristallisé.

LIMITE DE PRÉCIPITATION IMMÉDIATE OU PRESQUE IMMÉDIATE DES SILICOTUNGSTATES
EN MILIEU CHLORHYDRIQUE A 2 p. 100.

b) DÉRIVÉS DE LA FONCTION AMINE. — La déméthylation à l'azote entraîne l'augmentation considérable de la solubilité du silicotungstate (tropigénine 1 p. 600). La fixation d'un atome d'oxygène sur cet azote entraîne au contraire une diminution de la solubilité (N-oxytropanol [base], 1 p. 1.600 au lieu de 1 p. 1.200 pour le tropanol). Cet effet de l'aminooxydation se retrouve dans l'ester tropique : le silicotungstate du chlorhydrate de génatropine a comme limite de précipitation 1 p. 17.000 (base : calculé 1 p. 19.000), alors que celle du silicotungstate du sulfate d'atropine — on vient de le voir — est de 1 p. 12.000 (base : calculé 14.000).

Ainsi donc l'oxydation et l'estérification de l'OH diminuent la solubilité du silicotungstate de tropanol ; sa déméthylation au contraire l'augmente, alors que la fixation d'oxygène sur l'azote la réduit.

Il semble que les silicotungstates deviennent moins solubles à mesure qu'on alourdit la molécule alcaloïdique ; mais la chose n'est pas toujours exacte, comme on le voit à la lecture du tableau I.

On remarquera que dans toute cette série les silicotungstates relativement solubles, jusqu'à 1 p. 3.600, sont cristallisés alors que les silicotungstates relativement peu solubles sont amorphes.

Il s'agit ici de la forme définitive des précipités obtenus et telle que la montre le microscope, car on va voir que quelques silicotungstates, nés sous une forme apparemment amorphe, subissent plus ou moins rapidement une transformation en produits cristallisés stables.

II. — TRANSFORMATIONS SUBIES PAR LES SILICOTUNGSTATES DANS LA SÉRIE DU TROPANOL

Les silicotungstates étudiés ne prennent pas tous leur forme définitive au moment où ils se précipitent, et trois d'entre eux subissent des modifications de forme importantes.

Le silicotungstate de tropanol, examiné au microscope au moment où il prend naissance, a tout de suite l'aspect définitif de petits cristaux hexagonaux. Lorsqu'on examine de même le silicotungstate de *pseudotropanol*, on constate que ce corps, qui à l'œil nu a l'apparence d'un précipité cailleboté, a d'abord, au microscope, la forme d'une sorte de sable aux grains assez fins, dans lequel on distingue en assez grande quantité de petits cristaux de forme confuse. Assez rapidement et brusquement, la plupart de ces cristaux s'entourent d'aiguilles cristallines qui, développées dans tous les sens, prennent parfois la forme de houppes, de pommes épineuses, etc. Ces aiguilles s'avancent progressivement dans la masse du sable, séparées de celui-ci par une phase

liquide. Leur progression semble assurée par la dissolution des grains, dissolution qui s'accompagne de mouvements dans tous les plans autour de l'aiguille. Les cristaux qui ne s'entourent pas d'aiguilles s'augmentent eux aussi par leur surface en dissolvant les grains autour d'eux. Bientôt, au bout de quelques minutes, tout grain de sable a disparu et il ne reste que les gerbes d'aiguilles et des cristaux de forme difficile à préciser, car enchevêtrés à la manière du sucre candi.

Ainsi donc, alors que le silicotungstate de tropanol prend tout de suite sa forme cristalline définitive, celui de pseudotropanol formé d'abord principalement à l'état amorphe subit assez rapidement une transformation en substance cristallisée.

Lorsque l'on fait du silicotungstate de *tropanone* en solution concentrée, en deçà des limites de précipitation immédiate, on constate à l'œil nu la formation d'un précipité amorphe qui au lieu de rester en suspension comme les précipités amorphes, tombe bientôt au fond du vase.

Lorsqu'on examine au microscope ce silicotungstate au moment où il se forme, on constate qu'il présente lui aussi d'abord l'aspect amorphe d'une sorte de sable. Mais on voit bientôt des aiguilles cristallines brusquement nées dans la préparation se substituer peu à peu au sable qui disparaît. Aux aiguilles se mêlent quelques cristaux. Il semble exister ici encore entre le sable et les aiguilles une phase liquide, mais la transformation de l'une dans l'autre forme est trop rapide cette fois pour que l'on puisse en étudier et encore moins en enregistrer les différentes étapes.

Le silicotungstate d'*ecgonine* subit des transformations analogues, mais sur un rythme qui a permis leur observation précise.

Ce silicotungstate est assez soluble dans l'eau. La limite de précipitation immédiate ou presque immédiate est de 1/400.

Lorsqu'on se place en deçà de cette limite, on obtient un précipité d'apparence amorphe qui après quelques minutes cesse d'être en suspension et se rassemble au fond du tube dans lequel il a pris naissance sous forme d'un précipité d'aspect cristallin.

On a repris au microscope l'étude de ce changement d'aspect en opérant systématiquement de la façon que voici : on ajoute, à 1 centimètre cube d'une solution d'*ecgonine* à 1 p. 100 dans l'eau distillée, 1 centimètre cube de solution à 2 p. 100 d'acide chlorhydrique des laboratoires, et 1 centimètre cube du réactif de G. Bertrand. Une goutte du mélange est aussitôt placée entre lame et lamelle et examinée au microscope. Tout d'abord on ne constate la présence que de sortes de grains de sable très fins. Après quelques minutes, on voit qu'il s'est formé par places, au milieu du sable dense, opaque, de fines

aiguilles cristallines en branches de genêt — et aussi quelques petits cristaux hexagonaux. On va assister alors à la transformation progressive du sable et même des cristaux hexagonaux en aiguilles cristallines.

Les aiguilles occupent la partie centrale d'une sorte de plage claire dont la périphérie est bordée par les grains de sable. Une phase liquide sépare les aiguilles des grains (fig. 1).

On constate au fort grossissement que les aiguilles gagnent peu à peu dans toutes les directions. A leur voisinage et sur tous les plans, les grains se détachent progressivement de la masse et, pris dans une sorte de mouvement brownien, s'approchent des aiguilles, s'amenui-



FIG. 1.

sent, puis se dissolvent dans la phase liquide qui semble servir de liquide nourricier aux aiguilles. Celles-ci s'accroissent sans cesse, pénétrant toujours plus avant dans la masse granuleuse qui finalement disparaît. La transformation totale des grains en aiguilles s'opère en trente à quarante minutes environ.

Grâce à l'aide technique et à l'amabilité du docteur Comandon et du docteur de Fonbrune, un film a pu être réalisé à l'ultramicroscope que M. le professeur Mauguin a bien voulu présenter à l'Académie des Sciences [3]. Ce film, dont nous avons extrait les trois figures ci-jointes, montre bien tous les phénomènes ainsi décrits et notamment la progression des aiguilles dans tous les sens avec une régularité frappante, tandis que les grains s'agitent, puis disparaissent autour d'elles.

Il ne rend pas cependant, tels que l'œil les voit à l'ultramicroscope,

les jeux de la lumière sur les aiguilles qui, formées sur plusieurs plans, donnent les phénomènes de réfraction et de coloration des lames minces. Mais il a permis de constater les phénomènes dont sont le siège les cristaux hexagonaux dont on a signalé la formation ci-dessus.

Ces cristaux, lorsqu'ils sont inclus dans la masse des grains de sable, font d'abord comme les aiguilles en ce sens qu'entourés d'une plage claire (fig. 2), ils s'accroissent aux dépens du sable, mais cette fois le phénomène est beaucoup plus lent. Alors que l'on pourrait penser qu'ils représentent une forme stable du silicotungstate, on constate



FIG. 2.

qu'ils sont, eux aussi, susceptibles d'être transformés en aiguilles. Lorsqu'une de celles-ci en effet passe à proximité d'un cristal hexagonal, on voit celui-ci subir une destruction progressive (fig. 3): ses arêtes deviennent d'abord moins nettes, puis on constate qu'il s'opère une véritable dissociation du cristal qui libère les grains élémentaires dont il est formé. Ceux-ci se dissolvent et disparaissent à leur tour, tandis que les grandes aiguilles cristallines continuent à s'accroître.

Il semble donc que même les cristaux hexagonaux ne représentent pas la forme stable du silicotungstate d'ecgonine: seules les aiguilles représentent la forme définitive, née du sable directement, ou indirectement, par l'intermédiaire des cristaux hexagonaux.

Il faut souligner encore une fois que toutes ces transformations s'opèrent sans que rien n'ait été changé apparemment aux conditions

physicochimiques primitives de formation du silicotungstate, ce qui ne veut pas dire qu'il ne s'opère pas au sein de la liqueur des phénomènes physicochimiques qui pourraient expliquer ces transformations. C'est ainsi que l'on peut penser que l'aiguille, en se formant, appauvrit la solution d'une partie de la substance dissoute. Moins concentrée, cette solution peut alors dissoudre les grains dont les mouvements correspondraient à une chute dans le liquide qui va les transformer en phase liquide. Il se ferait en somme successivement trois composés de stabilité et de solubilité croissantes : sable amorphe, cristaux hexagonaux, aiguilles.



FIG. 3.

Dans la série étudiée, deux autres silicotungstates prennent tout de suite et gardent la forme cristallisée : ce sont ceux de tropigénine et de N-oxytropanol. Tous les autres se forment et restent amorphes.

Il faut remarquer que la précipitation par l'acide silicotungstique apporte un moyen supplémentaire de différenciation des deux isomères tropanol et pseudotropanol, non pas sans doute par les limites de solubilité qui restent assez voisines, mais par l'aspect du composé obtenu dans l'un et l'autre cas.

III. — ACTION DE L'ACIDE PICRIQUE SUR LES SILICOTUNGSTATES SOLUBLES

1° Si dans la liqueur qui renferme du tropanol assez dilué, dans certaines limites comme on va le voir, — pour que l'on n'obtienne

pas de précipité par addition de réactif de G. Bertrand, on fait tomber quelques gouttes d'une solution aqueuse saturée d'acide picrique purifié, on obtient immédiatement un précipité cristallin, dense, coloré en jaune, mais que les lavages ménagés rendent incolore. Ce précipité se présente au microscope sous l'aspect d'hexagones qui ressemblent à ceux du silicotungstate de tropanol.

Quelle est sa nature? Lavé avec la solution d'HCl à 2 p. 100 et séché, il donne un résidu à la calcination : il ne s'agit donc pas d'un picrate de tropanol. Le résidu est fait d'acide silicotungstique, comme dans le cas du silicotungstate de tropanol, mais ce n'est pas ce composé pur que l'on obtient en présence d'acide picrique. Au cours de deux essais, le précipité obtenu a donné pour 100 grammes de substance sèche un résidu de 76 gr. 9 et 77 gr. 2. Dans les mêmes conditions, le silicotungstate de tropanol a donné 82 et 83 p. 100 de résidu. On peut penser que l'acide picrique ajouté au silicotungstate resté en solution forme avec ce sel quelque combinaison moins soluble. Quelle que soit la nature exacte du composé formé, il permet de reculer la limite de précipitation immédiate ou presque immédiate du tropanol de 1 p. 1.200 à 1 p. 2.800. On peut obtenir encore une précipitation, très tardive il est vrai, dans des solutions de tropanol à 1 p. 3.700.

Si l'on se place en deçà de la limite de précipitation du silicotungstate de tropanol et que l'on sépare par filtration le précipité de la liqueur, l'addition d'acide picrique à celle-ci amène la formation d'un précipité qui se présente au microscope sous l'aspect d'hexagones, non identiques à ceux du silicotungstate de tropanol, bien qu'ils appartiennent peut-être au même système.

Ce précipité lavé et séché a donné à la calcination dans deux opérations 75,3 et 77,1 de résidu. On peut penser qu'il s'agit ici encore d'une combinaison d'acide picrique et de silicotungstate de tropanol moins soluble que celui-ci.

L'action de l'acide picrique permet de différencier les deux isomères d'après la solubilité et la forme des précipités obtenus. La limite de précipitation en trois minutes du pseudotropanol par le réactif de Bertrand additionné d'acide picrique est de 1 p. 2.550 : celle du tropanol, on l'a vu ci-dessus, est de 1 p. 2.800.

Si l'on ajoute, à 1 centimètre cube d'une solution à 1 p. 100 de l'un et de l'autre isomère, 20 centimètres cubes de solution d'acide chlorhydrique à 2 p. 100, puis 1 centimètre cube de réactif de Bertrand et quelques gouttes de solution saturée d'acide picrique, on obtient dans les deux cas une formation assez rapide de cristaux. Dans le cas du tropanol, ce sont des lamelles transparentes de forme irrégulièrement hexagonale et de petits cristaux denses rassemblés en amas ;

dans le cas du pseudotropanol, il se fait des cristaux denses présentant des macles.

Si, toutes choses égales d'ailleurs, on porte le volume de la solution d'acide chlorhydrique à 30 centimètres cubes, on obtient après quelques minutes dans le cas du tropanol des lamelles hexagonales plus ou moins régulières et de petits cristaux d'apparence hexagonale, tandis que l'on n'obtient aucune précipitation même après un temps prolongé dans le cas du pseudotropanol.

2° L'acide picrique possède-t-il la propriété de favoriser la précipitation d'autres silicotungstates dans la série étudiée ?

Son action semble être en effet assez générale.

Dans les liqueurs où l'acide silicotungstique seul n'a rien donné et dans certaines limites de dilution, l'acide picrique ajouté à la liqueur donne un précipité immédiat dans le cas du pseudotropanol, de la tropanone, du bromotropane, du chlorotropane, de la tropigénine, du N-oxytropanol et de l'ecgonine. On n'a rien obtenu dans le cas de la semicarbazone ni des benzoyltropanol et benzoylpseudotropanol.

Dans le cas de ces deux derniers composés, on comprend que l'acide picrique ne donne rien en raison de l'insolubilité déjà considérable des silicotungstates de ces corps que l'acide picrique ne peut guère augmenter.

Dans le cas des autres composés, l'aspect microscopique du composé obtenu diffère de celui du silicotungstate : dans le cas de l'ecgonine par exemple, il est formé de sortes de petites pommes épineuses. Calciné, il donne 75 p. 100 d'acide silicotungstique, alors que le silicotungstate lui-même en donne 78,3 p. 100.

Quelle que soit ici encore la nature intime du composé obtenu, on peut par l'addition d'acide picrique reculer la limite de précipitation du silicotungstate. Avec l'acide silicotungstique seul, l'ecgonine ne donne plus de précipité immédiat à partir de 1 p. 400. Par addition d'acide picrique, on obtient un précipité immédiat à 1 p. 600 et tardif à 1 p. 1.000.

La tropanone ne donne plus de précipitation immédiate avec l'acide silicotungstique pour des concentrations voisines de 1 p. 3.600. Par addition d'acide picrique à la liqueur, on obtient encore dans les solutions à 1 p. 40.000 un louche, puis un précipité cristallin.

De même lorsque l'on est resté en deçà des limites de précipitation directe du silicotungstate, l'acide picrique ajouté à la liqueur séparée par filtration a donné un précipité dans les mêmes cas que ci-dessus (semicarbazone de la tropanone inclusivement).

On peut penser — et l'exemple de la pseudopelletiérine [1] incite à

le faire — que d'une manière générale l'acide picrique pourrait amener la précipitation des silicotungstates relativement solubles de certains alcaloïdes, ce qui amènerait à l'emploi systématique d'un réactif de G. Bertrand additionné d'acide picrique à saturation.

3° L'insolubilisation relative des silicotungstates solubles par l'acide picrique peut-elle être réalisée par des composés voisins de celui-ci ? et dans l'affirmative, quel est le rapport qui lie cette propriété et la constitution chimique du composé ?

Notre étude, bornée à quelques substances, montre que c'est la présence d'un groupement NO^2 fixé sur une molécule organique qui entraîne la précipitation des silicotungstates de tropanol et de pseudotropanol.

Si, à une solution aqueuse de silicotungstate de tropanol ou de pseudotropanol, on ajoute quelques gouttes d'une solution aqueuse saturée de *dinitrophénol 1-2-4*, on obtient dans certaines limites de dilution un précipité cristallin, d'autant moins abondant que la liqueur est plus diluée. A la limite extrême de précipitation immédiate ou presque immédiate, en moins de trois minutes, indiquée dans le tableau II ci-contre (1 p. 1.800), on n'obtient plus que quelques cristaux. La solubilité du dinitrophénol dans l'eau étant faible, on peut remplacer sa solution aqueuse par quelques gouttes de sa solution étherée. La quantité plus grande de réactif précipitant que l'on peut ainsi mettre en œuvre permet de reculer plus loin la limite de précipitation du silicotungstate (1 p. 2.600). Il faut se garder de mettre un excès d'éther, qui dissout les silicotungstates de tropanol et de pseudotropanol. On remarquera qu'ici encore le pseudotropanol, comme dans toutes les conditions où on l'a étudié, donne des composés plus solubles que le tropanol.

Le passage du trinitrophénol au dinitrophénol diminue déjà le pouvoir précipitant de la molécule nitrée. Le fait que l'aldéhyde métanitrobenzoïque (ou l'aldéhyde paranitrobenzoïque qui donne sensiblement les mêmes résultats) est capable, mais dans une mesure plus faible, de donner un précipité lorsqu'on additionne la solution des silicotungstates de tropanol et de pseudotropanol de quelques gouttes de sa solution aqueuse, ou mieux de sa solution étherée, montre tout ensemble que la fonction phénol ne joue pas de rôle appréciable et que le pouvoir précipitant est lié à la présence et au nombre des groupements NO^2 .

Il semble que ce groupement doive être de préférence fixé sur une molécule organique et de la série cyclique. La trinitrine diminue à peine la solubilité des deux silicotungstates et tout spécialement celui de pseudotropanol.

TABLEAU II

	<i>Tropanol</i>	<i>Pseudotropanol</i>
Silicotungstate seul.....	1 p. 1.200	1 p. 1.100
+ Ac. picrique.....	1 p. 2.800	1 p. 2.550
+ Dinitrophénol 1-2-4 :		
en sol. aqueuse	1 p. 1.800	1 p. 1.450
en sol. étherée.....	1 p. 2.600	1 p. 2.250
+ Aldéhyde méthanitrobenzoïque en		
sol. étherée	1 p. 2.400	1 p. 1.900

LIMITE DE PRÉCIPITATION DES SILICOTUNGSTATES DE TROPANOL
ET DE PSEUDOTROPANOL PAR QUELQUES COMPOSÉS NITRÉS

Le pouvoir précipitant du nitrite de sodium est à peine sensible, sinon nul; celui des nitrates de potassium et d'ammonium est nul.

Tous les précipités obtenus par addition d'un dérivé nitré ou nitreux aux silicotungstates de tropanol et de pseudotropanol ont la forme cristalline. Cette forme varie avec les conditions de formation du précipité. Quand cette formation est rapide, les cristaux se présentent sous forme de petits hexagones parfois groupés en pommes épineuses. Parfois (dans le cas du silicotungstate de pseudotropanol précipité par le dinitrophénol), les cristaux semblent formés de l'assemblage de petits hexagones élémentaires.

Quand la formation est plus lente, les cristaux hexagonaux sont plus épais, plus denses; ou bien il se fait de longues lamelles minces de forme hexagonale très allongée, ou des lames épaisses formées par superposition de lames minces.

La forme des cristaux observés peut parfois s'écarter notablement de celles qui viennent d'être décrites. Elle varie trop considérablement suivant les conditions de formation du précipité pour qu'il soit facile de trouver dans cette forme de nouveaux éléments de différenciation entre le tropanol et le pseudotropanol comme on pouvait l'espérer.

Du point de vue physico-chimique, ces deux composés se différencient surtout par la forme de leur silicotungstate et la solubilité de celui-ci, soit quand il se forme seul, soit quand on l'additionne de produits nitrés ou nitreux.

CONCLUSIONS

1° SOLUBILITÉ DES SILICOTUNGSTATES DE TROPANOL ET DE SES DÉRIVÉS. — Le tropanol donne un silicotungstate assez soluble dans l'eau. Le passage du tropanol à son isomère le pseudotropanol, sa déméthylation à l'azote (tropigénine) et sa transformation en ecgonine donnent des composés dont le silicotungstate est plus soluble que celui de tropanol.

Au contraire, son oxydation (tropanone), son estérification (surtout par les acides organiques) et son aminoxydation (N-oxytropanol) conduisent à des composés dont les silicotungstates sont plus insolubles que celui de tropanol.

Dans la série étudiée, les silicotungstates cristallisés sont relativement solubles, alors que ceux qui sont amorphes le sont beaucoup moins.

2° TRANSFORMATIONS SUBIES PAR LES SILICOTUNGSTATES DE PSEUDOTROPANOL, DE TROPANONE ET D'ECGONINE. — Alors que les autres silicotungstates de la série prennent dès leur formation leur aspect définitif, ceux de pseudotropanol, de tropanone et d'ecgonine, formés à l'état amorphe, subissent, — les conditions du milieu restant inchangées, — des transformations plus ou moins rapides en formes cristallines de stabilité relative ou absolue.

3° ACTION DE L'ACIDE PICRIQUE SUR LES SILICOTUNGSTATES SOLUBLES. — Les solutions de silicotungstate de tropanol donnent, dans certaines limites de dilution, un précipité avec l'acide picrique. Celui-ci abaisse de même la limite de solubilité des autres silicotungstates relativement solubles.

Le pouvoir précipitant de l'acide picrique est en relation avec la richesse de ce corps en groupements NO^2 . On le retrouve en effet, mais amoindri, dans quelques molécules organiques qui renferment ce groupement. Le silicotungstate de pseudotropanol montre ici encore une solubilité relative plus grande que celui de tropanol.

BIBLIOGRAPHIE

1. — HAZARD (R.). — Atropine et tropine. Le silicotungstate de tropine. — *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1926, 8^e série, t. III, 5.
 2. — HAZARD (R.). — Action de l'acide picrique sur le silicotungstate de tropine (tropanol); réaction permettant de déceler et de suivre l'hydrolyse de l'atropine. — *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1928, 8^e série, t. VII, 255.
 3. — HAZARD (R.), COMANDON (J.) et DE FONBRUNE (P.). — Cristallisation du silicotungstate d'ecgonine (Enregistrement cinématographique). — *C. R. Ac. des Sc.*, 1937, 205, 922.
 4. — JAVILLIER (M.). — Sur les silicotungstates de conicine, de spartéine, et d'atropine. *Bulletin des Sciences pharmacologiques*, 1910, 17, 315.
-

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 2 novembre 1938.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

CH. MAURAIN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

F. SOULISSE-MARTIN, IMP. - NIORT
